

## 악성 뇌종양에서 Gliadel® Wafer의 효용성 ; 예비 보고

연세대학교 의과대학 신경외과학교실, BK21의과학사업단

심규원 · 박영석 · 김정희 · 장중희 · 최중언 · 김동석

### The Ability of the Gliadel® Wafer to Control the Malignant Brain Tumor : Preliminary Report

Kyu-Won Shim, M.D., Young-Seok Park, M.D., Jong-Hee Chang, M.D.,

Jung-Hee Kim, M.D., Joong-Uhn Choi, M.D., Ph.D., Dong-Seok Kim, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, Brain Korea 21 for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

**Introduction :** Adjuvant systemic chemotherapy increases survival for malignant glioma patients. However, it is unable to effectively cross the blood-brain barrier and have unacceptable systemic toxicities, and the short exposure time of tumor tissue to chemotherapeutic agents. Consequently, many researchers have tried to develop innovative local treatments that bypass the blood-brain barrier and allow for direct treatment in the central nervous system (interstitial chemotherapy). Recently, Gliadel® wafer containing carmustine (BCNU) was approved for the interstitial chemotherapy. We present our initial experience in using interstitial chemotherapy as a strategy to treat malignant brain tumors.

**Materials and Methods :** We analyzed the clinical feature, MRI figures, KPS score, and progression-free survival in 13 malignant brain tumor patients treated with interstitial chemotherapy using Gliadel® wafer from Sep 2004 to Dec 2006. There were 6 glioblastomas, 4 anaplastic astrocytomas, and 3 poorly differentiated carcinomas. Each patient has different treatment histories before and after insertion of Gliadel® wafer. Out of 3 metastatic brain tumors, 2 were recurred after gamma knife surgery. Old patient with huge cystic metastatic tumor refused other kind of chemotherapy. So we inserted Gliadel® wafer after grossly total removal of tumor without any other treatment. Three anaplastic astrocytomas and three glioblastomas recurred after surgery or biopsy, followed by concomitant radiation and Temodal chemotherapy. Three glioblastomas and one anaplastic astrocytoma were treated with interstitial chemotherapy using Gliadel® wafer at the first surgery followed by concomitant radiation and Temodal® chemotherapy.

**Results :** There was not any complication related to interstitial chemotherapy using Gliadel® wafer during follow-up (follow up duration : mean - 10 months, range -3~20 months). Three patients were dead 8, 11 and 12 months after after insertion of Gliadel® wafer (2 anaplastic astrocytomas and 1 glioblastoma). Follow-up MRI of 2 glioblastoma patients revealed tumor regrowth 3 and 19 months after insertion of Gliadel® wafer. The others are alive. The survivals showed the good performance status.

**Conclusion :** This would be the brief preliminary report about the local control of the highly infiltrative brain tumor. Because the local progression or recurrence is still problematic combination of interstitial chemotherapy using Gliadel® wafer and systemic chemotherapy with Temodal® or other anticancer agents could improve patient's survival without increasing additional systemic toxicity.

**KEY WORDS :** Gliadel® wafer · BCNU · Interstitial chemotherapy · Metastatic brain tumor · Anaplastic astrocytoma · Glioblastoma.

본 연구는 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어진 것임(과제고유번호 : 7-2005-1216).

논문접수일 : 2007년 4월 13일

논문채택일 : 2007년 5월 9일

교신저자 : 김동석, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 신경외과학교실, BK21의과학사업단

전화 : 02) 2228-2160, 전송 : 02) 393-9979 E-mail : dskim33@yuhs.ac

## 서 론

악성 뇌종양의 기본 원칙은 수술로 가능한 많은 종양을 제거하고 방사선 치료, 항암제 치료 또는 병합 요법으로 치료하는 것이다. 그러나 악성 교종은 두개강 내에 있다는 점 때문에 수술만으로 완전 제거하는 것도 한계가 있지만 수술 시야에서 완전히 제거하였다고 하여도 종양의 경계에서 몇 센티미터 이상까지 종양 세포가 발견되고 있어 수술만으로 완치를 기대하기는 어렵다. 그래서 방사선 치료, 다양한 항암요법을 병행하지만 대부분에서 재발하고 재발한 이후에는 제한적인 환자에서만 항암요법이 시행되고, 30% 이하에서 부분적인 반응을 보여 그 예후는 극히 불량하다. 교모세포종의 많은 항암요법 중 비교적 효과가 있다고 알려진 것은 PCV 병행 항암요법(procarbazine, CCNU, vincristine)이지만 실제 환자의 수명 연장에는 실패하였다.<sup>19)</sup> 이는 종양 세포의 항암제에 대한 감수성이 낮은 것도 하나의 원인이라는 하지만 약제의 뇌혈관 장벽(blood brain barrier ; BBB) 통과율이 낮아 치료 적정 농도를 유지하기 위해서는 고농도의 항암제 투여가 필요하고 이로 인한 전신적인 합병증 때문에 치료를 중단한 경우가 많았기 때문이었다.<sup>2,3,12,19,33)</sup> 따라서 좀 더 효과적이면서도 환자가 쉽게 감당할 수 있는 항암제의 개발이 절실히 요구 되었다. Nitrosourea 화합물인 ACNU {(1-4-amino-2methyl-5pyrimidiny)-methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea}는 악성교종에 강력한 세포독성을 보여 주목 받았던 항암제의 하나지만 다른 장기의 암 치료에 이용되는 항암제와 마찬가지로 전신적인 합병증이 문제가 된다. 이런 합병증을 줄이기 위해 정맥 주사가 아닌 교종의 많은 신생혈관 증식이라는 특징을 이용해 혈관 조영술로 종양 내로 유입되는 동맥을 확인하고 이를 통해 직접 항암제를 투여하는 방법도 동원되었지만 큰 효과를 거두지는 못하였다.<sup>12,14,15)</sup> 항암제를 수술 시야에서 직접 종양에 주입하는 방법은 이런 전신적인 합병증을 줄일 수 있는 방법처럼 생각되지만 종양 세포의 성장을 효과적으로 억제하기 위해서는 지속적으로 일정한 항암제 농도를 유지하기가 쉽지 않다. Carmustine {BCNU : (1-3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea)}은 다른 알킬화 제제와 마찬가지로 DNA, RNA, 단백질 합성을 방해 하여 악성 신경교종을 성장을 억제할 수 있는 강력한 항암제이다.<sup>8)</sup> 그러나 대부분의 항암제와 마찬가지로 정맥 주사를 통한 항암제 투여는 조혈기능 억제, 신장, 간의 세포 독성, 정상 뇌세포의 손상 등의 합병증을 유발한다.<sup>14,22)</sup> 최근 carmustine을 포함하는 고분자 화합물(carmustine wafer : Gliadel® wafer, Guilford Pharmaceuticals, Baltimore, Maryland, USA)

을 이용하여 BBB를 통과하지 않고 중추 신경계에 직접 항암제를 투여 할 수 있는 간질 항암치료법(interstitial chemotherapy)이 개발되어 소개 되었다.<sup>6)</sup> 본 연구에서 우리는 많지 않은 증례이지만 Gliadel® wafer을 이용한 간질 항암요법을 소개하고 이 치료법의 효과와 안정성을 검토하고자 한다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 환자의 특징

2004년 9월부터 연세대학교 의과대학 신경외과학교실에서 종양 절제 후 수술 시야에서 Gliadel® wafer을 종양을 제거한 부위에 삽입한 13예를 대상으로 Gliadel® wafer 삽입 방법, 이에 따른 합병증, 국소 종양 성장 억제율, 재발률, 생존율을 분석하였다. Table 1은 이들을 요약한 것이다. 3명의 환자는 전이암이었고, 4명은 역형성 성상세포종, 6명은 교모세포종이었다. 2명의 전이암 환자는 남성 종양으로 수술 후 감마나이프 치료를 받고 재발한 경우로 재발된 남성 종양을 제거 시 Gliadel® wafer을 삽입하였고, 1명은 소세포 폐암이 뇌로 전이된 고형성 종양을 가진 환자로 수술로 종양을 제거하고 Gliadel® wafer을 삽입하였다.

3명의 역형성 성상세포종 환자와 3명의 교모세포종 환자는 수술 후 방사선 치료 또는 concomitant radiation and Temodal® 요법 후 추적 관찰 중 재발한 경우였다. 1명의 역형성 성상세포종 환자와 3명의 교모세포종 환자는 진단 후 첫 수술에서 종양을 제거하고 Gliadel® wafer을 삽입하고 방사선 치료 및 concomitant radiation and Temodal® 요법을 진행 하였다.

### 2. Gliadel® wafer의 시술 방법

Gliadel® wafer는 소독된 상태에서 모두 8개의 원판(BCNU 3.85% 또는 7.7 mg/wafer)이 각각 낱개로 포장되어 다시 하나의 알루미늄 포장재로 포장되어 있으며 최소 접씨 영하 20~40도에서 보관하도록 되어 있다. 뇌에 삽입하기 최소 30분 전에 개봉하고 가능한 공기에 노출되는 시간이 짧도록 노력 하였다. 종양의 크기에 따라 최대 8개까지 넣을 수 있다고 하였으나 본 연구에서는 1인당 4개 삽입을 기본으로 하였다. 최대한 정확한 지혈을 한 후 종양을 절제한 면에서 종양이 남았을 것으로 생각되는 표면에 가능하면 원판이 서로 겹치지 않도록 하여 부착하고 수술 진행에 따라 원판이 종양 절제 면에서 떨어지지 않도록 Surgicel®을 이용하여 원판을 고정하였다(Fig. 1). Gliadel® wafer을 부착한 후에는 세척을 하지 않도록 하였다. 잘 부서지기 쉬운 원판을 최대한 조심하여 다루고 세포 독성을 가진 점을 고려하여 원

**Table 1.** Clinical summary of patients treated with Gliadel® wafer

Pathological diagnosis	Sex/ Age	Location of tumor	Size of tumor (cm)	Pattern of tumor	Treatment before insertion of Gliadel® wafer	Extent of tumor resection at insertion of Gliadel® wafer	Treatment after insertion of Gliadel® wafer	Follow-up Duration (months)	Final outcome
Metastatic cancer	F/37	Left frontal	8.5	Mainly cystic	GRS after total resection	Grossly total resection		20	Survival without disease progression
Metastatic cancer	F/38	Left temporal	5.7	Mixed	GRS after total resection	Grossly total resection		18	Survival with disease progression
Metastatic cancer	M/83	Left parietal	5.2	Solid		Grossly total resection		6	Survival without disease progression
Anaplastic astrocytoma	M/34	Right thalamus	4.5	Solid	Radiation therapy with Temodal® after stereotactic biopsy	Subtotal resection		16	Dead
Anaplastic astrocytoma	M/23	Right parietal	4.1	Solid	Conformal radiation after subtotal resection	Subtotal resection	Temodal®	11	Dead
Anaplastic astrocytoma	M/50	Left temporo-parietal	6.4	Mixed		Subtotal resection	Radiation therapy with Temodal®	7	Survival with disease progression
Anaplastic astrocytoma	M/27	Right fronto-parietal	4.7	Solid	Conformal radiation after total resection	Subtotal resection	Temodal®	6	Survival with disease progression
Glioblastoma	M/66	Right parietal	5.8	Mixed		Grossly total resection	Radiation therapy with Temodal®	6	Survival with disease progression
Glioblastoma	M/55	Left frontal	4.8	Solid		Grossly total resection	Radiation therapy with Temodal®	6	Survival with disease progression
Glioblastoma	M/64	Right fronto-parietal	7.5	Mixed		Grossly total resection	Radiation therapy with Temodal®	3	Survival with disease progression
Glioblastoma	M/44	Left temporal	6.5	Mixed	Radiation therapy with Temodal® after grossly total resection	Grossly total resection		8	Dead
Glioblastoma	F/29	Right temporo-occipital	4.3	Solid	Radiation therapy with Temodal® after grossly total resection	Grossly total resection		19	Survival with disease progression
Glioblastoma	M/3	Left temporo-parietal	7.6	Mixed	High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation + conformal radiation after grossly total resection	Grossly total resection		4	Survival with disease progression

관과 직접 접촉한 기구는 별도로 관리하고, 장갑 등의 소모품은 모두 교체하였다.

### 3. Gliadel® wafer의 시술에 따른 합병증 조사

Gliadel® wafer에 의한 간독성, 골수기능억제, 세균(성) 감염을 확인하기 위해 수술 직전과 직후, 시술 후 1개월 간격으로 혈청으로부터 SGOT/SGPT, BUN/Creatinin, RBC count, 백혈구 수치, 혈소판 수치, ESR, CRP를 측정하였다. 임상적으로 간질의 유발 여부, 신경학적 손상 여부를 확인하였다. 또한 Gliadel® wafer에 의한 수술 부위의 출혈성 증가, 뇌농양, 대뇌부종의 악화를 확인하기 위해 수술 후 48시간 이내와 수술 후 3개월 간격으로 MRI를 촬영하였다.

## 결 과

### 1. 치료 성적

전이암이 수술과 감마나이프 치료 후 재발하여 다시 종양을 전적출하고 Gliadel® wafer를 삽입하였던 2명의 환자는 20개월과 18개월이 지난 현재까지 종양 재발 없이 생존해 있으며 모든 방사선 치료와 항암요법을 거부하고 수술과 Gliadel® wafer 만 삽입하였던 83세의 전이암 환자(폐암에 대해서는 방사선 치료만 받았음)도 시술 후 6개월이 지난 현재까지 종양 재발 없이 생존하였다.

재발한 역형성 성상세포종에서 Gliadel® wafer를 삽입하였던 3명 중 2명은 16개월과 11개월에 종양이 재발하여 사망하였다. 첫 진단 후 첫 수술 때 Gliadel® wafer를 삽입하였던 환자는 수술 후 방사선 치료 후 Temodal® 항암요법을 시행 받고 6개월째 종양 재발 없이 생존해 있다.

전적출후 방사선 치료 및 concomitant radiation and Te-

modal® 항암요법을 시행하였으나 재발하였던 3명의 교모세포종 환자 중 1명은 8개월째 사망하였으나 2명은 종양이 재발한 상태에서 19개월과 4개월째 생존하였다. 최근 교모세포종의 첫 수술 때 Gliadel® wafer를 삽입하였던 환자 중 3명은 각각 6개월, 6개월 3개월째 방사선 치료 및 concomitant radiation and Temodal® 항암요법을 받고 있으며 종양 재발은 없었다.

### 2. Gliadel® wafer의 합병증

Gliadel® wafer시술과 관련하여 예상할 수 있는 뇌척수액의 누수, 경막 손상, 상처의 감염 등 일반적인 수술 합병증은 어느 예에서도 관찰되지 않았다. 임상적으로 국소적인 항암제에 의한 간질 또는 화학적 뇌막염 증상 등도 관찰되지 않았다. 또한 수술 후 추적 관찰 기간 동안 Gliadel® wafer로 인한 SGOT/SGPT, BUN/Creatinin, RBC count, 백혈구 수치, 혈소판 수치, ESR, CPR의 수치 변화도 관찰되지 않았다. 추적 MRI에서도 Gliadel® wafer이 원인이 되어 수술 부위의 출혈성 증가하였거나 대뇌 감염, 대뇌부종이 악화되었다고 생각되는 경우는 없었다.

## 증 례

1개월 전부터의 기억저하와 운동실조가 있는 30세 여자 환자가 내원하였다. 신경학적 검사에서 좌측 팔과 다리에 경도의 부전마비가 있어 시행한 MRI에서 우측 후측두엽, 내측두엽에 다양한 신호를 보이는 종괴가 발견되었다(Fig. 1). 우측 후측두엽과 후두엽 경계부의 대뇌를 경유하여 종괴를 부분적출 하였다. 조직학적 검사상 교모세포종으로 확인되어 conformal 방사선 치료와 concomitant Temodal® 항암

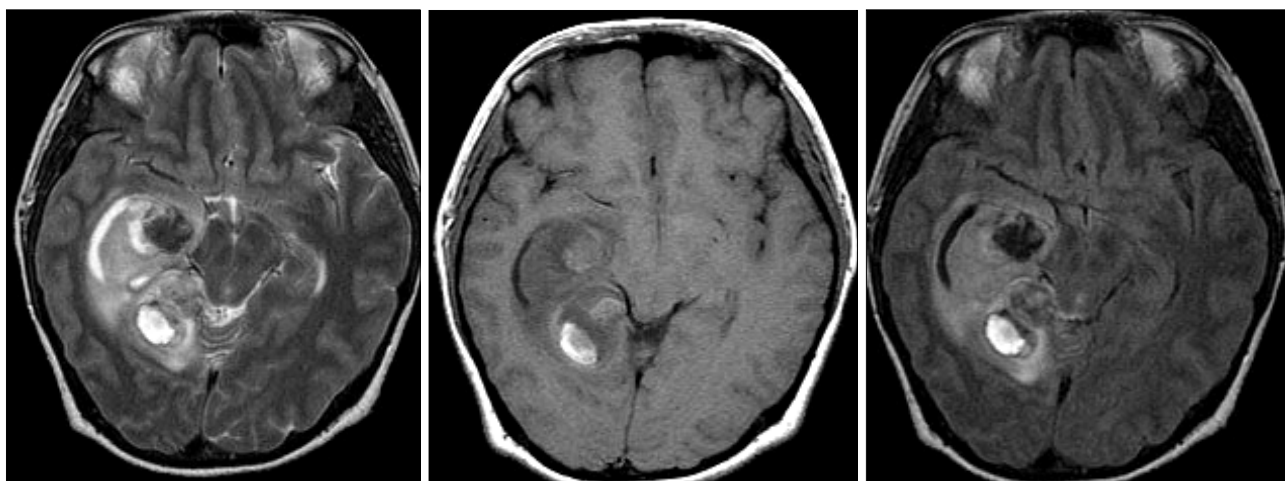


Fig. 1. Preoperative axial magnetic resonance images(MRI) showing tumor with mixed signals on the right mesial and posterior temporal lobe.

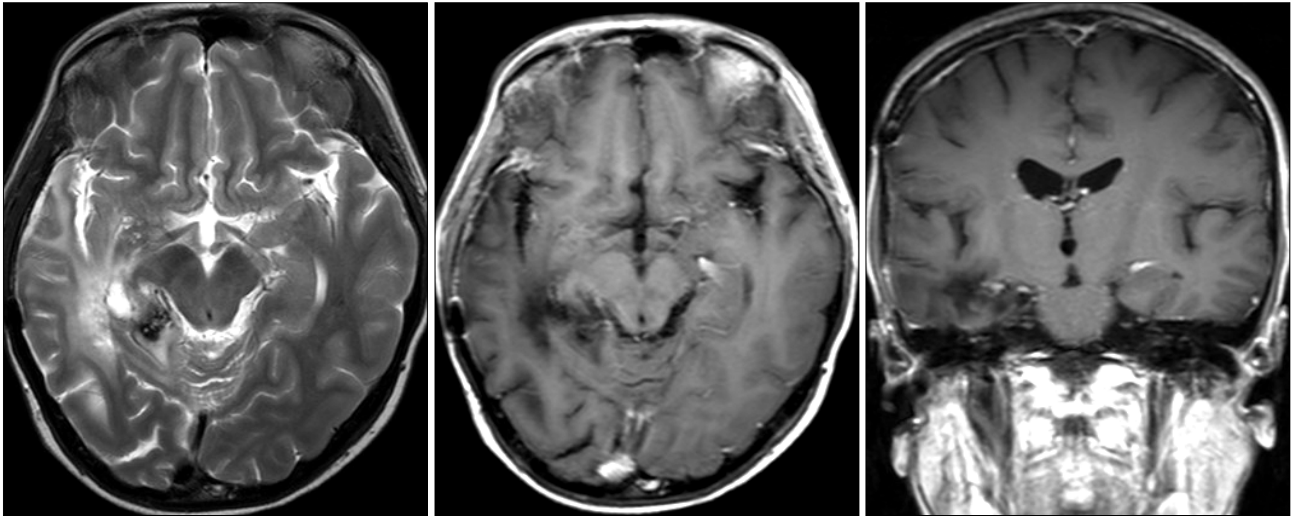


Fig. 2. Follow-up MRI 18 months after treatment of concomitant radiation and Temodal® chemotherapy. There was no evidence of tumor recurrence.

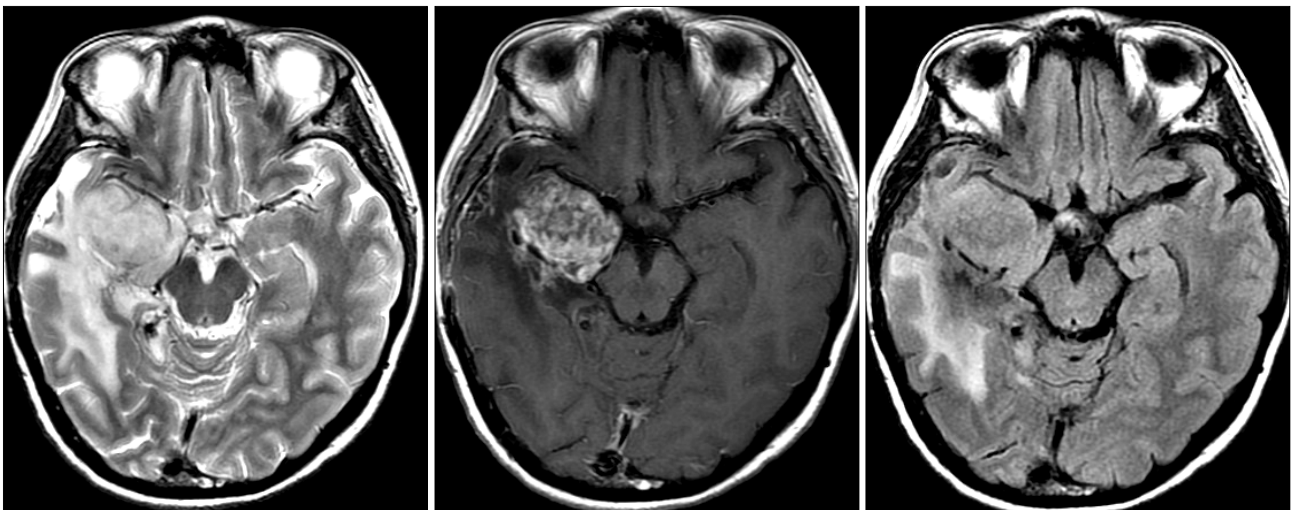


Fig. 3. Follow-up MRI 24 months after treatment of concomitant radiation and Temodal® chemotherapy revealing tumor recurrence on the mesial temporal lobe. The recurred tumor compressed the cerebral peduncle.

요법을 시행하였다. 치료 후 18개월간 환자는 특별한 신경학적 이상 없이 정상적인 생활을 하였으며 MRI상에서도 종양 재발의 흔적은 없었다(Fig. 2). 첫 진단 후 24개월 만에 경미한 좌측 부전편마비가 있어 시행한 MRI에서 측두엽 내 측으로 종양이 재발한 것을 확인하였다(Fig. 3). 재수술을 시행하여 종양을 부분 적출하고(Fig. 4A) Gliadel® wafer 4개를 삽입하였다(Fig. 4B). Wafer는 종양 절단면에 확인되지 않은 종양이 남아 있을 것으로 생각되는 부위에 삽입하고 Surgicel®로 고정하였다. 수술 중 측뇌실이 노출되었기 때문에 원판이 녹을 때 일부가 뇌실로 전이되는 것을 막기 위해 Gelfoam®으로 노출된 측뇌실을 막았다. Gliadel® wafer에 따른 특별한 합병증은 없었다. 수술 후 추가적으로 Temodal® 항암 요법을 3차례로 추가로 시행하였다. 현재 환자는 시술

후 19개월로 좌측 측두엽 후부에 부분적인 조영 증강을 보여 종양의 재발이 의심되는 상황이지만 신경학적 손상 없이 생존해 있다.

## 고 찰

역형성 성상세포종과 교모세포종의 치료 원칙은 종양내 세포의 파괴를 증가시키고 세포증식을 억제시키는 것이다. 그러나 고식적인 치료법인 수술, 방사선 치료 등만으로는 악성 교종을 완치할 수는 없었다. 최근 종양 세포의 분자생물학적 특성을 이용한 다양한 면역요법, 혈관 증식 억제, 유전자 치료 등에도 이들 악성 교종 환자의 수명을 연장하는데는 실패하였다. 이런 다양한 시도 중에서 아직은 많은 연

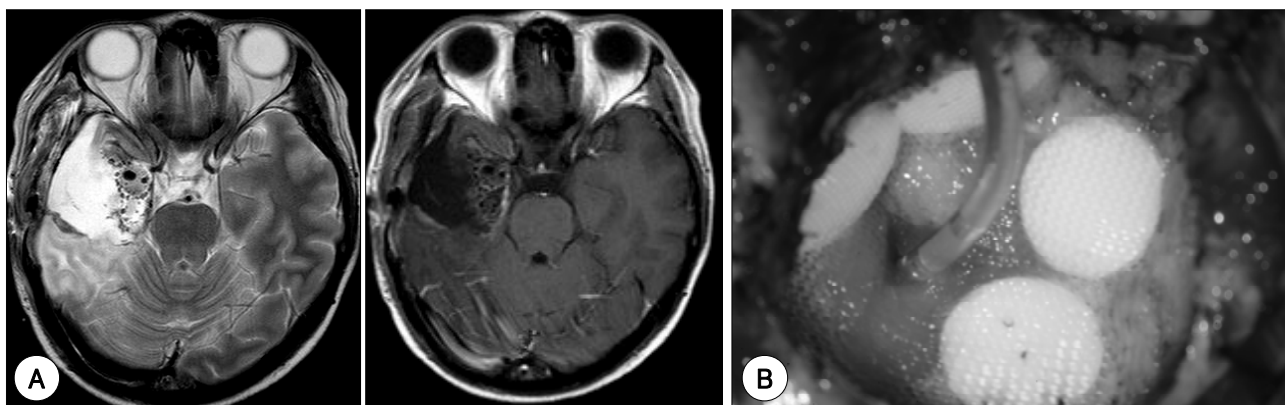


Fig. 4. Postoperative MRI images (A) and intraoperative picture (B). The tumor was gross total removed. MRI showed signals by wafer (A). Wafer was fixed on tumor resection margins by Surgicel®s (B).

구자들은 항암요법에 치료 가능성을 더 많이 두고 있다.

뇌종양의 항암요법에서 가장 문제가 되는 것은 종양 세포의 항암제 감수성이며 다음으로 중요한 것은 최소의 전신 합병증이다. 모든 항암제는 기본적으로 다른 장기, 특히 재생 가능한 조혈모세포, 신장, 간 등에 다소간의 피해를 줄 수 밖에 없다. 그런데 뇌에 있는 종양은 여러 의견들이 있지만 다른 장기에 비해 항암제의 흡수가 제한적인 경우가 많다. 그래서 고농도의 항암제는 당연히 뇌종양의 치료에 더 효과적이겠지만 전신 합병증을 고려하여 그 용량을 줄일 수밖에 없는 것이다.

이런 점을 고려하여 교종에 비교적 효과가 있다고 알려진 ACNU의 투여 경로를 다양하게 연구되어 왔다. 1950년대부터 동맥내 투여를 하면 고농도의 항암제를 적은 합병증으로 투여할 수 있음이 확인되었다. 악성 교종은 다른 장기로 잘 침범하지 않고 내경동맥 혹은 추골동맥을 경피적 방법 혹은 선택적 삽관술에 의해 접근하기 비교적 쉬운 한, 두 개의 주혈관을 통해 혈관순환을 받기 때문이다.<sup>14)</sup> Blasberg 등과 Bullard 등도 동맥투여가 정맥투여 보다 약물의 BBB 통과율이 높아 적은 전신합병증으로도 고농도의 항암제를 투여할 수 있다고 보고하였다.<sup>2,3,12)</sup> 이후 많은 연구가 경동맥 투여 방법의 세세한 방법으로 발전하였다.<sup>2,31)</sup> 그럼에도 불구하고 Elsas 등<sup>14)</sup>의 보고에 의하면 BCNU로 치료한 112명의 환자에서 5개월에서 5년 추적 관찰 결과 약 2.7%에서 안구와 관련된 합병증을 보였으며, 그외 출혈성 뇌내장, 안구신경 마비, leukoencephalopathy 등이 일어날 수 있다고 보고하였다. 이런 보고는 다양한 투여 경로에도 불구하고 항암제의 전신 합병증을 완전히 없애는 데는 실패하였고 더구나 교종환자의 생명을 연장하는 데에도 획기적인 결과를 얻지 못하였음을 보여 준다.<sup>15)</sup>

근래에 알킬화 제제인 Temodal®(Schering-Plough Cor-

poration, Kenilworth, NJ)가 메틸화(methylation)를 통하여 DNA복제를 저해하여 항암작용을 나타낸다고 보고되었다.<sup>5,21)</sup> Temodal®은 뇌척수액의 농도가 혈장 농도의 20%~40% 정도 이를 정도로 비교적 쉽게 혈관-뇌 장벽을 쉽게 통과하여 악성 뇌종양 항암요법에 적절한 항암제로 보고되었다.<sup>11,28)</sup> 또 하나 큰 장점은 경구 복용이 가능하여 편리하게 외래에서 치료가 이루어 질 수 있다는 것이다. Kanzawa 등<sup>21)</sup>은 DNA 복구효소를 불활성화 시키면 내성을 가진 악성세포가 Temodal® 치료에 더 잘 반응하는 것을 보고하였다. Temodal® 치료로 인한 부작용은 10% 이하로 골수 억제 작용이 대부분이나 그 정도가 심하지 않고 피부발진이나 구토 등이 있을 수 있으나 일반적인 항구토제로 조절이 가능하다.<sup>5,11,21,28)</sup> 1999년 Yung 등<sup>39)</sup>이 수술 후 nitrosurea 항암요법과 방사선 치료를 받고도 재발한 162명의 역형성 성상세포종 환자에서 표면적당 150~200 mg/m<sup>2</sup>의 Temodal®를 28일간격으로 5일 연속 투여하여 종양의 완전 관해 6%를 포함하여 전체적으로 66%의 종양 성장 억제 효과를 보고하였다. 또한 평균 생존 기간은 13.6 개월, 6개월간 종양 재발 없이 생존할 확률은 46%로 보고하였다. Yung 등<sup>39)</sup>은 수술 후 nitrosurea 항암요법과 방사선 치료를 받고도 재발한 225명의 교모세포종 환자를 Temodal® 항암요법 환자군 112명과 같은 방법으로 투여된 procarbazine 항암요법 환자군 113명으로 구분하여 그 결과를 비교 발표하였다. 그 결과 Temodal® 치료군이 6개월간 종양 재발 없이 생존할 확률이 21%로 procarbazine 치료군 8%에 비해 월등히 좋은 결과를 얻었다. Macdonald 등<sup>26)</sup>도 비슷한 치료 결과와 함께 Temodal® 항암요법이 다른 항암요법에 비해 치료 기간 중 환자에게 훨씬 향상된 삶의 질이 보장하였다고 발표하였다. 이런 성적을 바탕으로 최근 Temodal®는 교모세포종 뿐 아니라 악성 교종의 항암요법에서 가장 첫번째 선택

되어야 할 약으로 인정 받고 있다. 그러나 Temodal® 단독 요법은 여전히 완전한 치료제는 아니다.

항암제는 합병증을 감소시키고 치료의 효과를 증가시키기 위해서 다른 종류의 항암제와 함께 사용할 수 있다. Temodal®는 여러 항암제와 함께 사용할 수 있고 동시에 방사선 치료를 시행하여 추가적인 효과를 볼 수도 있다. Prados 등은 Temodal®와 procarbazine 및 Temodal®와 Irinotecan 등을 병용해서 사용한 후 결과를 발표하였다.<sup>18,30)</sup> 또한 Temodal®와 혈관생성억제제를 함께 이용한 경우도 있었다.<sup>1,4)</sup>

악성 종양의 항암요법에서 종양 성장을 억제하는 다른 기전의 항암제를 병합함으로써 종양 성장 억제를 더 효과적으로 할 수 있다는 것은 많은 보고들에서 알려진 것이다. 그러나 아무리 다양한 기전을 가졌다고 하여도 전신 합병증을 가속시킨다면 병합요법은 그 효과를 적절히 발휘하기 어려울 것이다. 국소적으로 투여되는 항암제는 다른 방법을 투여된 항암제의 전신 합병증을 악화시키지는 않을 것이다. 그러나 대부분의 항암제가 DNA, RNA, 단백질 합성을 방해 하여 빠른 증식력을 가지는 종양 세포만 특이적으로 죽이는 특성을 가지기 때문에 국소적으로 투여된 항암제가 종양 세포의 성장을 효과적으로 억제하기 위해서는 일정기간 동안 지속적으로 일정한 항암제 농도를 유지하여야 한다. 그래서 일시적으로 수술 시야에서 직접 항암제를 도포하거나 관을 통해 일정 시간 간격으로 항암제를 투여하는 방법은 일시적으로 고농도의 항암제 투여는 가능하지만 지속적이지 않고, 고농도로 인한 위험성도 무시하기 어렵다. 그런 점을 고려하여 첫 간질 항암요법에 이용된 것이 Hunterian 실험실에서 만든 ethylene-vinyl acetate polymer(EVAc)이다. 이 고분자 화합물에 포함된 nitrosourea {BCNU ; 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea}는 확산성(diffusion)에 의해 지속적으로 분비되어 항암 효과를 나타낸다.<sup>9,23,37)</sup> 이 고분자 화합물은 생체 실험에서 wafer가 삽입된 동측 대뇌에서는 49.6  $\mu\text{g/g}$ 인 반면 반대측 대뇌에서는 1.14  $\mu\text{g/g}$ 의 항암제 농도를 보여 안전하면서도 고농도의 국소적인 항암 치료 가능성을 보여 주었다.<sup>6,35)</sup> 그러나 ethylene-vinyl acetate polymer내에 포함된 항암제가 확산성(diffusion)에 의해 분비되는 방법은 항암제의 농도가 일정하지 않고 삽입 초기에는 고농도가 되나 시간이 지나면 농도를 잃어지는 단점이 있다. 이런 단점을 개선한 것이 *p*-carboxyphenoxypropane (pCPP)과 sebacic acid(SA)를 결합시킨 고분자 화합물이다. 이 화합물은 poly anhydrides-biodegradable로 두 물질간의 구성비에 따라 몇 주에서 몇 개월에 걸쳐 천천히 가수분해되어 표면이 녹으면서 (surface erosion) 정해진 기간 동안 일정 농도의 항암제를 분비한다.<sup>25)</sup> pCPP과 SA를

20 : 80으로 섞어 BCNU를 넣은 wafer는 최소 2주간 일정 BCNU 농도를 유지하면서도 원숭이의 뇌에서 아무런 전신 합병증이 유발하지 않아 안전하다는 것을 확인하였다.<sup>8)</sup> 또한 같은 용량의 BCNU를 정맥 주사를 하였을 때에 비해 삽입한 곳에서 1,200배, 5 cm 떨어진 곳은 4배의 고농도를 보이고, 이런 농도는 wafer 삽입 후 3일까지는 3 cm, 30일까지는 1 cm 떨어진 곳까지 유지되는 것을 확인하였다.<sup>16)</sup> 이런 보고는 pCPP과 SA로 만든 Gliadel® wafer가 최소 30일간 동안 종양 절제면에서 1 cm까지 고농도의 BCNU를 유지하여 잔여 종양의 성장을 억제할 수 있음을 의미한다. 이후 악성 교종 치료에서 Gliadel® wafer(BCNU 3.85% or 7.7 mg/wafer)을 이용한 다양한 긍정적인 결과들이 발표되었다.<sup>7,36)</sup> Westphal 등<sup>38)</sup>은 240명의 악성 교종 환자를 무작위로 Gliadel® wafer과 placebo wafer를 각각 이용한 간질 항암요법의 치료 결과를 비교하였다. 평균 생존기간이 대조군은 11.6개월에 비해 Gliadel® wafer 군은 13.9개월로 의미 있게 증가하였다. 36개월 이상 생존한 경우도 Gliadel® wafer 군에서는 9명, 대조군은 2명이었고, 장기 생존자는 각각 7명의 역형성 성상세포종과 2명의 교모세포종인 반면 대조군에서는 2명의 역형성 성상 세포종 환자만이 생존하였다. 이 방법은 악성 교종 환자의 생존률 뿐 아니라 치료에 따르는 여러 합병증을 최소화하여 삶의 질이 영향을 주지 않았다는 것이 중요한 의미가 있었다. 저자들의 악성 교종에 대한 치료 성적은 미리 계획되어 시행된 것도 아니며, 일률적인 치료를 한 것도 아니기 때문에 다른 치료 방법과의 비교 우위를 논할 수 있는 것도 아니다. 하지만 부분적으로 역형성 성상세포종, 교모세포종, 전이암 등의 악성 뇌종양에서 생존기간이 연장 된 것을 확인할 수 있었다. 이들의 삶의 질 또한 Gliadel® wafer를 삽입함에 따라 악화된 경우는 없었다.

2006년 존스홉킨스 병원에서도 45명의 교모세포종 환자에서 평균 생존 기간이 12.8개월로 좋은 결과를 얻었다고 보고하면서 뇌실이 노출될 경우 폐쇄성 수두증의 위험이 있고 간질의 위험성이 있다고 보고하였다. 적은 예지만 저자들의 경험으로 뇌실이 노출되어도 Gelfoam®을 이용하여 뇌실을 막으면 고분자화합물이 녹아서 생기는 파편으로 인한 폐쇄성 수두증이 생길 가능성은 적으며, Gliadel® wafer로 인한 뇌부종과 간질의 위험은 각각 스테로이드와 항경련제로 충분히 치료 가능할 것으로 판단되었다.<sup>24)</sup>

Gliadel® wafer를 이용한 간질 항암요법은 뇌로 전이한 종양에서도 효과적인 국소 종양 성장 억제가 보고되었다.<sup>10,17)</sup> 저자들의 결과에서도 수술과 감마나이프 수술 후 재발하였던 전이암 2예에서 26개월과 23개월까지 종양 재발없이 생존하여 그 효과를 인정할 수 있었다. 1예의 전이암은 83세

고령의 환자로 그 가족이 침습적인 더 이상의 치료를 원하지 않았던 경우였는데 수술과 Gliadel® wafer를 이용한 간질 항암요법 만으로 6개월째 종양 재발 없이 생존하였다. 이런 것을 종합하면 Gliadel® wafer를 이용한 간질 항암요법은 시술에 따른 다른 추가적인 위험 없이 생존률을 높이는 데 도움이 되었다고 생각한다. 다른 치료가 어려운 경우 치료의 또 다른 대안이 될 수 있을 것으로 생각된다.

최근 악성 뇌종양의 간질 항암요법은 보다 발전하여 Alkyl-guanyl-DNA-alkyl-transferase (AGAT)가 있어 BCNU에 저항성을 보이는 종양인 경우 AGAT를 억제하는 O<sup>6</sup>-Benzylguanine (O<sup>6</sup>BG)을 같이 투여함으로 종양의 성장 억제력을 더 높이는 방법도 연구 되고 있다.<sup>29)</sup> 또한 BCNU이 외에 뇌-혈관 장벽 투과율이 낮거나 치료 용량을 쓸 경우 전신 합병증이 심각한 paclitaxel, Carboplatin, camptothecin, 4-hydroperoxy cyclophosphamide, mitoxantrone 등의 항암제도 wafer형태로 만들어 악성 뇌종양 치료에 사용하고자 하는 노력들이 있다.<sup>13,20,27,32,34)</sup>

결론적으로 저자들의 악성 뇌종양에 대한 Gliadel® wafer를 이용한 간질 항암요법 경험은 미리 계획되어 시행된 것도 아니며, 일률적인 치료를 한 것도 아니고 경험이 많지 않아 다른 치료 방법과의 비교 우위를 논할 수 있는 것도 아니다. 하지만 다른 치료와 중복하여 사용하여도 특별한 추가적인 합병증이 거의 없는 안전한 치료 방법으로 부분적이기는 하지만 시술에 따른 별다른 위험 없이 생존률을 높이는 데 도움이 되었다고 생각한다. 다른 치료가 어려운 경우 치료의 또 다른 대안이 될 수 있을 것으로 생각된다.

## 결 론

교모세포종, 역형성 성상세포종과 전이암 등 악성 뇌종양의 치료에 있어 Gliadel® wafer를 이용한 간질 항암치료는 특별한 전신 합병증 없이 다른 항암요법과 병행하여 사용할 수 있는 효과적이고 안전한 치료법으로 생각된다. 그러나 지금까지 상용화된 것은 알킬화 제재인 carmustine 이지만 보다 종양의 감수성이 향상된 항암제나 다양한 기전을 가진 항암제를 결합한 형태의 항암제를 같은 방법으로 사용한다면 더 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대한다.

## References

1. Baumann F, Bjeljac M, Kollias SS, Baumert BG, Brandner S, Rousson V, Yonekawa Y, Bernays RL : Combined thalidomide and Temodal treatment in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 67 : 191-200, 2004
2. Blasberg R, Molnar P, Groothuis D, Patlak C, Owens E, Fenstermacher J : Concurrent measurements of blood flow and transcapillary transport in avian sarcoma virus-induced experimental brain tumors : implications for chemotherapy. *J Pharmacol Exp Ther* 231 : 724-35, 1984
3. Blasberg RG : Pharmacodynamics and the blood-brain barrier. *Natl Cancer Inst Monogr* 46 : 19-27, 1977
4. Blazquez C, Gonzalez-Feria L, Alvarez L, Haro A, Casanova ML, Guzman M. Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. *Cancer Res* 64 : 5617-5623, 2004
5. Brandes AA, Vastola F, Basso U, Berti F, Pinna G, Rotilio A, et al : Prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer* 97 : 657-662, 2003.
6. Brem H, Kader A, Epstein JI, Tamargo RJ, Domb A, Langer R, et al : Biocompatibility of a biodegradable, controlled-release polymer in the rabbit brain. *Sel Cancer Ther* 5 : 55-65, 1989
7. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, Vick NA, et al : Placebocontrolled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 345 : 1008-1012, 1995
8. Brem H, Tamargo RJ, Olivi A, Pinn M, Weingart JD, Wharam M, et al : Biodegradable polymers for controlled delivery of chemotherapy with and without radiation therapy in the monkey brain. *J Neurosurg* 80 : 283-290, 1994
9. Brem H : Polymers to treat brain tumours. *Biomaterials* 11 : 699-701, 1990
10. Brem S, Staller A, Wotoczek-Obadia Mea, Robb J, Vrionis FD, Pearlman JL, et al : Interstitial chemotherapy for local control of CNS metastases. Presented at the annual meeting of the Soc Neuro-Oncology, Abstract TA-06, Toronto, Canada ; November, 2004, pp18-21
11. Brown P, Buckner J. Temodal : Too early for definitive conclusions. *J Clin Oncol* 27 : 646-651, 2003
12. Bullard DE, Bigner SH, Bigner DD : Comparison of intravenous versus intracarotid therapy with 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea in a rat brain tumor model. *Cancer Res* 45 : 5240-5245, 1985
13. Cahan MA, Walter KA, Colvin OM, Brem H : Cytotoxicity of taxol in vitro against human and rat malignant brain tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 33 : 441-444, 1994
14. Elsas T, Watne K, Fostad K, Hager B : Ocular complications after intracarotid BCNU for intracranial BCNU for intracranial tumors. *Acta Ophthalmologica* 67 : 83-86, 1989
15. Fenstermacher JD, Cowles AL : Theoretic limitations of intracarotid infusions in brain tumor chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 61 : 519-526, 1977
16. Fung LK, Ewend MG, Sills A, Sipos EP, Thompson R, Watts M, et al : Pharmacokinetics of interstitial delivery of carmustine, 4-hydroperoxycyclophosphamide, and paclitaxel from a biodegradable polymer implant in the monkey brain. *Cancer Res* 58 : 672-684, 1998



17. Golden GA, Meldorf M, Group at PS : Patients with metastatic brain cancer, undergoing resection and Gliadel implantation experienced low local recurrence rates in the PROLONG\_ Registry (abstract). Presented at the Annual Meeting of the Society of Neuro-Oncology, Abstract TA-25, Toronto, Canada ; November 18-21, 2004
18. Gruber ML, Buster WP : Temodal in combination with irinotecan for treatment of recurrent malignant glioma. **Am J Clin Oncol** 27 : 33-38, 2004
19. Hellman RM : VP-16, vincristine and procarbazine with radiation therapy for treatment of malignant brain tumors. **J Neurooncol** 8 : 163-166, 1990
20. Judy KD, Olivi A, Buahin KG, Domb A, Epstein JI, Colvin OM, et al : Effectiveness of controlled release of a cyclophosphamide derivative with polymers against rat gliomas. **J Neurosurg** 82 : 481-486, 1995
21. Kanzawa T, Bedwell J, Kondo Y, Kondo S, Germano IM : Inhibition of DNA repair for sensitizing resistant glioma cells to temozolomide. **J Neurosurg** 99 : 1047-52, 2003
22. Kornblith PL, Walker M : Chemotherapy for malignant gliomas. **J Neurosurg** 68 : 1-17, 1988
23. Langer R, Folkman J : Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules. **Nature** 263 : 797-800, 1996.
24. Lawson HC, Sampath P, Bohan E, Park MC, Hussain N, Olivi A, et al : Interstitial chemotherapy for malignant gliomas : the Johns Hopkins experience. **J Neurooncol** 14 [Epub ahead of print], 2006
25. Leong KW, Brott BC, Langer R : Bioerodible polyanhydrides as drug-carrier matrices. I : characterization, degradation, and release characteristics. **J Biomed Mater Res** 19 : 941-955, 1985
26. Macdonald DR. Temodal for recurrent high-grade glioma. **Semin Oncol** 28 (Suppl 13) : 3-12, 2001
27. Olivi A, Ewend MG, Utsuki T, Tyler B, Domb AJ, Brat DJ, et al : Interstitial delivery of carboplatin via biodegradable polymers is effective against experimental glioma in the rat. **Cancer Chemother Pharmacol** 39 : 90-96, 1996
28. Ostermann S, Csajka C, Buclin T, Leyvraz S, Lejeune F, Decosterd LA, et al : Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of Temodal in malignant glioma patients. **Clin Cancer Res** 10 : 3728-3736, 2004
29. Pegg AE, Boosalis M, Samson L, Moschel RC, Byers TL, Swenn K, et al : Mechanism of inactivation of human O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase by O6-benzylguanine. **Biochemistry** 32 : 11998-12006, 1993
30. Prados MD, Yung WK, Fine HA, Greenberg HS, Junck L, Chang SM, et al. Phase 2 study of BCNU and Temodal for recurrent glioblastoma multiforme. North American Brain Tumor Consortium study. **Neuro-oncology** 6 : 33-37, 2004.
31. Sako K, Youemasu Y, Okazaki S : Diffuse low-density areas in white matter on CT scans after intracarotid ACNU infusion--reports of three cases. **Neurol Med Chir** 30 : 685-690, 1990
32. Sampath P, Amundson E, Wall ME, Tyler BM, Wani MC, Alderson LM, et al : Camptothecin analogs in malignant gliomas : comparative analysis and characterization. **J Neurosurg** 98 : 570-577, 2003
33. Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, Dietz K, Dichgans J, Weller M : PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. **Neurology** 66 : 587-589, 2006
34. Sipos EP, Witham TF, Ratan R, Burger PC, Baraban J, Li KW, et al : L-buthionine sulfoximine potentiates the antitumor effect of 4-hydroperoxycyclophosphamide when administered locally in a rat glioma model. **Neurosurgery** 48 : 392-400, 2001
35. Tamargo RJ, Epstein JI, Reinhard CS, Chasin M, Brem H : Brain biocompatibility of a biodegradable, controlled release polymer in rats. **J Biomed Mater Res** 23 : 253-266, 1989
36. Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, Kalimo H, Kivipelto L, Heiskanen O, et al : Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for highgrade gliomas : a randomized double-blind study. **Neurosurgery** 41 : 44-48, 1997
37. Walter KA, Tamargo RJ, Olivi A, Burger PC, Brem H : Intratumoral chemotherapy. **Neurosurgery** 37 : 1128-1145, 1995
38. Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al : A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. **Neuro-oncology** 5 : 79-88, 2003
39. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al : A phase II study of Temodal vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. **Br J Cancer** 83 : 588-593, 2000